

表1 TNM分類

病期分類	T	N	M
0期	Tis	N0	M0
I期	T1	N0	M0
IIA期	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
IIB期	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
IV期	T, Nに關係なく	M0	M1
	T, Nに關係なく	M1a	M1b
IVB期	T, Nに關係なく	M1b	

M1a: 胸部上部食道がんの場合の頸部リンパ節転移, 胸部下部食道がんの場合の腹肺動脈弓前リンパ節への転移。

M1b: 胸部上部・下部食道がんの場合の, 他への遠隔転移, 胸部中部食道がんの場合の所属リンパ節以外のリンパ節転移, または他への遠隔転移。

UICC International Union Against Cancer 第6版(2002年)抜粋改変

## (2) 治療

食道がんの治療方針は臨床病期により異なり, 切除可能病期(T0-3, N0-1, M0), と切除不能病期(T4, M0-1)に分けられる(表1)。食道がんの治療法として, 外科療法単独(内視鏡的粘膜切除術を含む), 術前化学療法+外科療法, 根治目的化学放射線療法, 放射線療法単独, 化学療法単独(+姑息的放射線照射)があげられる。各stageにおける標準治療と治療のオプションを(表2)に示す。

### ① stage 0, stage I

食道癌診断・治療ガイドラインによれば, 食道がんの深達度別のリンパ節転移率は, M1, M2ではリンパ節転移はきわめてまれであり, M3, SM1では10~15%, SM2以深では50%程度のリンパ節転移の可能性があるとされる。このような早期の場合は, 実際にリンパ節転移を画像的に診断することが難しいため, 上述した可能性をもとに治療方針を決定する。

すなわち, 壁深達度がM1, M2にとどまり, 粘膜切除後の癒痕狭窄を及ぼさない間在性2/3以下のものは内視鏡治療の絶対的適応であり, 画像上リンパ節転移がない症例で壁深達度M3, SM1と診断したものの, あるいはM1, M2で間在性2/3以上は内視鏡治療の相対的適応(基本は外科療法だが, 年齢, 全身状態などより総合的に判断する)SM2以深であれば進行がん(固有筋層以深へ浸潤したがん)に準じてリンパ節郭清を伴う食道切除術を行う。stage Iの標準治療である食道切除術を行った場合の5年生存率は70~75%程度と, 予後不良な食道がん全体の中では良好である。

表2 各stageにおける標準の治療とオプション

Stage	標準的治療	治療オプション	食道切除術後5年生存割合
0	内視鏡的治療	外科手術	70.2%
I	内視鏡的治療(m2)	内視鏡的治療(m3-)	64.5%
	外科手術	化学放射線療法 放射線療法	
IIa	術前化学療法+外科手術	化学放射線療法	51.5%
IIb	術前化学療法+外科手術	放射線療法	34.0%
III	術前化学療法+外科手術	化学放射線療法 放射線療法	19.8%
IV	化学療法	放射線療法	5.5~13.7%
	化学放射線療法		

全国食道癌調査報告1989より引用改変

### ② stage II, およびstage III (T4を除く)

#### a. 外科療法

右開胸開腹のうえ頸部にも弧状切開をおき, 頸部, 胸部, 腹部の3領域郭清を行う。食道再建には胃が第1選択で用いられ, ついで左結腸または, 空腸が用いられる。再建経路は胸骨前経路, 胸骨後経路, 後縦隔経路があるが, 最近では後縦隔経路がよく用いられる。術後合併症としては, 縫合不全, 肺合併症, 循環不全, 反回神経麻痺などがある。

1980年代以降, 3領域郭清に代表される拡大リンパ節郭清の導入・普及により, 食道がんの治療成績は向上しているものの, 1988~1997年の全手術例(1,642例)の5年生存割合は36.1%に留まり, いまだ治療困難な予後不良のがんといえる。加えて手術直接死亡率は1.8%, 全体の在院死亡率(術後日数にかかわらず入院中の死亡)は5.4%と, 他部位の手術と比較して高く, 術後合併症割合も60~70%と高数字が報告されている。このように, 3領域郭清などの拡大郭清の患者に及ぼす手術侵襲は許容限界に近く, 手術単独ではこれ以上の予後改善は望めない現状にある。

#### b. 術前・術後補助化学療法

2つの大きな臨床試験(手術単独 vs 術後補助化学療法, 術後補助化学療法 vs 術前補助化学療法)の結果が報告され, これまでの標準治療である外科単独療法から手術+化学療法へと標準療法が変わってきた。

最近の臨床研究の結果, 5-FUとシスプラチンを術後術後に約2ヵ月間投与する化学療法は, 5年無再発生存率が58%と, 手術単独群46%に比べ有意にすぐれていることが判明した。次に補助療法をどの時期に施行するのがより有効かを検討するため, 術前補助化学療法と術後補助化学療法の比較試験が行われた。結果は5年生存率が術前補助化学療法群で60.1%,

術後補助化学療法群で38.4%であり、術前補助化学療法群が有意にすぐれていた。以上より、stage II, stage III 食道がんの標準治療は5-FUとシスプラチンを用いた術前補助化学療法+外科療法である。

#### c. 放射線単独根治照射

一般的にstage II, またはstage III 食道がんの根治的放射線治療の適応は全身状態が不良で化学療法を併用できない場合となる。治療の目的とした治療の場合は通常分割照射が用いられ、2Gy/11, 5回/週、合計60~70 Gyを照射するのが一般的である。照射野の設定はX線シミュレータによる二次元治療計画法あるいはCT画像を基にする三次元治療計画法を用いるが、最近では多門照射により他臓器への線量を低減できる三次元治療計画法が行われている。放射線治療の合併症として、早期のものは放射線皮膚炎、放射線食道炎、放射線肺炎が代表的であり、晩期のものとして食道穿孔、出血、食道潰瘍、狭窄、心嚢水貯留、胸水貯留などがあげられる。

#### d. 根治的化学放射線療法

1980年代から、放射線と5-FU+シスプラチンを中心とした化学療法の併用により、外科切除に匹敵する治療成績が多数報告されてきた。わが国においてもstage II, IIIを対象とした5-FU+シスプラチン+放射線療法の臨床第II相試験が行われた。奏効割合（一時的に病変が完全に消失する割合）は62%、3年生存割合が45%、5年生存割合が37%であり、外科手術成績と比べ良好とはいえなかった。約2/3の症例で一時的に病変消失したが、そのうちの約半分が再発をきたしており、今後化学放射線療法が標準治療となるためには、治療後の遺残、または再発に対する外科的救済切除術(salvage surgery)の検討が必要である。

副作用に関しては、悪心・嘔吐、骨髄抑制、食道炎といった早期の有害事象に加え、放射線療法に伴う心嚢水貯留、胸水貯留や肺臓炎といった心・肺障害などの晩期毒性についても注意が必要である。以上より、わが国における現在の進行食道がんにおける化学放射線療法は、第1選択である術前化学療法+外科療法につづき、次点の治療選択肢の一つという位置づけとなる。

#### ③ stage III (T4), stage IVA

周辺組織に浸潤したstage III (T4) 症例、またはstage IVA といった局所高度進行型食道がんは、手術成績が悪く、術死や術後合併症の頻度も高いこともあり、現在では主に5-FUとシスプラチンを用いた化

学放射線療法を中心とした非外科療法が中心となっている。わが国より、T4またはM1a症例を対象とした臨床第II相試験が報告されており、生存期間の中央値は8.4ヶ月、2年生存率は31.5%であった。T4症例では食道穿孔や原発巣からの大量出血などの危険があるため、慎重な管理が必要となる。

#### ④ stage IVB, 再発症例

stage IVB および術後再発例には、手術や化学放射線療法は適応とならず、主に5-FUとシスプラチンを用いた全身化学療法が適応となるが、生存期間延長のエビデンスは明確でなく、姑息的治療としての位置づけである。わが国において遠隔転移を有する症例を対象として行われた臨床第II相試験では、奏効割合33.3%、生存期間中央値6.6ヶ月、1年生存率27.8%と報告されて、現在、同対象における標準療法として汎用されている。腎毒性のあるシスプラチンの代替に、その誘導体であるネダプラチンを用いた5-FUとの併用療法が報告されており、シスプラチンを投与しづらい症例に対する治療オプションとされている。

その他の有効な薬剤としてタキサン系抗がん薬(ドセタキセル)があげられ、初回治療無効例に汎用されている。なお、全身状態の悪い症例や高齢者など、抗がん薬治療に忍容性のない場合は緩和療法となる。緩和の一環として食道摂取の改善を目的とする場合には、姑息的放射線治療やステント挿入術を検討する。

## この頂の キーポイント

- わが国における食道がんのほとんどは扁平上皮がんであり、罹患率、死亡率ともに男性の方が高く、喫煙、飲酒が代表的な危険因子である。好発部位は胸部食道で、中部に多くみられる。
- 症状は嚥下困難、体重減少、他臓器に及べば胸痛、咳嗽、嘔生を生じるが、早期は症状に乏しい。
- 局所診断では生検が可能な内視鏡検査が有用であり、表在がんの検出にはルゴールによる色素散布が有用である。その他病期判定のために、食道造影、超音波内視鏡、CT、MRIなどを用いる。
- 各ステージにおける標準療法はstage 0~I (~M2) が内視鏡的切除術、stage I (M3~) が外科手術、stage II~III (T4を除く) が術前化学療法+外科療法、stage III (T4)、stage IVA が化学放射線療法、stage IVB, 再発症例が化学療法である。

(平島詳典, 白尾国昭)

## 2 胃がん

胃がんの年齢調整死亡率は1960年代から男女とも大幅な減少傾向にあるが、依然として2004年全がん死亡の中で、男性では肺がんに次いで2位、女性では1位を占めている。胃がんの予後因子としては、リンパ節転移と深達度が重要であり、stage分類に反映されている。胃がんの治療法には、内視鏡的粘膜切除、腹腔鏡的手術、縮小手術、拡大手術、薬物療法、放射線療法などがある。外科的治療（とくにリンパ節郭清）およびそれに付随した補助薬物療法において、欧米と違いが認められる。わが国においては、stage IIあるいはIIIの胃がんに対しては定型手術+S-1による術後補助薬物療法が標準である。また切除不能進行・再発胃がんに対する薬物療法においても、欧米とは臨床試験のreference armの設定に違いがあり、標準的治療が同じではなく、最近行われた臨床試験の結果からS-1+シスプラチンが標準的治療である。

### 1) 概要

#### (1) 罹患率と死亡率

日本人の胃がんの年齢調整罹患率は、男女とも30歳代以上のほぼすべての年齢層で減少しているが、死亡率に比べて減少が緩やかである。しかし、2001年の年間罹患数は、男性では依然1位を占めており、女性は大腸がん、乳がんに次いで3位である。年齢調整死亡率は1960年代から男女とも大幅な減少傾向にあるが、2005年全がん死亡の中で、男性では肺がんに次いで2位、女性では1位を占めている（図1）。

#### (2) 病因

胃がんの病因として、食物では食塩の過剰摂取が胃がんのリスクを高めると考えられている。H. Pylori

感染と胃がん発症の関連については、これまでの臨床疫学的報告に加えて分子レベルでの証拠が集積されつつある。しかし、発がんに至るまでには数十年の感染期間が必要であり、H. Pylori以外の環境因子との相互作用も重要で、これからの解明が待たれる。またEBウイルス（Epstein-Barrウイルス：EBV）との関連も示唆されているが、EBVがどのように胃上皮細胞へ感染し、一部のヒトのみにEBV感染胃がんが発生するのは不明である。

#### (3) 病理分類ならびに浸潤・転移様式

日本では胃がんの肉眼的分類および組織学的分類として、日本胃癌学会編集の「胃癌取扱い規約」を使用することが多い。肉眼型分類（p.79図4参照）、病理組織学的分類を表1に示す。肉眼型分類には基本分

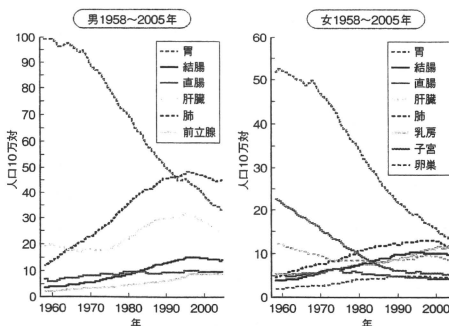


図1 部位別がん年齢調整死亡率の推移（主要部位）

資料：国立がんセンターがん対策情報センター

類と0型(表在型)の亜分類がある。また病理組織分類は、胃がんのほとんどが腺がんであることから、腺がんを一般型(common type)として、その他を特殊型(special type)として2大別されている。そのなかでも一般型については、わが国では分化型(differentiated type)と未分化型(undifferentiated type)とに2大分類して、臨床病理学的あるいは疫学的研究に用いることが多いが、欧米では、intestinal typeとdiffuse typeに分類されることが多い。

分化型がんは腸上皮化生粘膜から、未分化型がんは胃固有粘膜(胃底腺粘膜、幽門腺粘膜)から発生するといわれている。未分化型がんの特徴は進展様式がびまん性で、早期がんでは陥凹型(IIc)、進行がんでは多くは3型、4型を示す。転移様式としてはリンパ行性ならびに播種性転移が多い。分化型がんの多くは隆起型で、早期がんではI型、IIa型、進行がんではI型、2型が多い。転移様式としては、血行性転移のことが多く、高齢者で男性に多い。

## 2) 臨床症状と鑑別診断

### (1) 臨床症状

早期がんの場合は無症状のことも多く、偶然検診で発見されることが少なくない。症状・症候としては、上腹部痛、食思不振、貧血、体重減少、嘔気・嘔吐、吐血、嚥下困難などがあげられる。また身体所見として、腹部腫瘍の触知、がん性腹膜炎による腹水貯留、左鎖骨上リンパ節転移、肝転移による肝腫大などがみられることがある。

### (2) 鑑別診断

鑑別すべき疾患として、胃炎、胃びらん、良性潰瘍、良性ポリープ、粘膜下腫瘍、他の悪性腫瘍の胃転移などがあげられる。

## 3) 診断

### (1) 検査と診断法

一般的に胃がんは、胃X線検査か上部消化管内視鏡検査によって診断されることが多い。胃X線検査の最大の利点としては、内視鏡検査に比べてがん病変の広がり客観的に判断しやすい点があげられる。とくに浸潤型進行胃がんの進展状況、切除範囲の決定には欠かせない検査である。また超音波内視鏡検査(EUS)は胃がんの深達度診断において有用である。

CTおよびMRI検査は主として転移の診断に用い

表1 胃癌の病理組織型分類

一般型	Common Type
乳頭腺がん	Papillary adenocarcinoma (pap)
管状腺がん	Tubular adenocarcinoma (tub)
高分化型	well differentiated type (tub 1)
中分化型	moderately differentiated type (tub 2)
低分化型腺がん	Poorly differentiated adenocarcinoma (por)
充実型	solid type (por 1)
非充実型	non-solid type (por 2)
印環細胞がん	Signet-ring cell carcinoma (sig)
粘液がん	Mucinous adenocarcinoma (muc)
特殊型	Special Type
腺癌上皮がん	Adenosquamous carcinoma
扁平上皮がん	Squamous cell carcinoma
カルチノイド腫瘍	Carcinoid tumor
その他のがん	Miscellaneous carcinoma

表2 肉眼的進行度分類

	N0	N1	N2	N3
T1	I A	I B	II	
T2	I B	II	III A	
T3	II	III A	III B	IV
T4	III A	III B		

H1, P1, CY1, M1

H1: 肝転移を認める。

P1: 腹膜転移を認める。

CY1: 腹腔細胞診でがん細胞を認める。

M1: 肝転移、腹膜転移および腹腔細胞診陽性以外の遠隔転移を認める。

られる。しかし、軽度の腹膜播種はCT、MRIにおいては診断困難であり、腹腔鏡による観察や術中洗浄細胞診をしないとわからない場合が多い。また最近注目されているFDG-PETは、胃がんの早期診断という点においては、現状胃X線検査や内視鏡検査に比べて限界がある。

## 4) 治療

### (1) 病期分類・予後因子

わが国においては、病期分類として胃癌取り扱い規約による進行度分類を使用することが多い。肉眼的進行度(stage)を表2に示す。Tを1~4、Nを0~3に分類し、stage IVはN3あるいはH1(肝転移あり)、P1(腹膜転移あり)、CY1(腹腔洗浄細胞診陽性)、M1(遠隔転移あり)が1個でもあるものをいう。予後因子としてはリンパ節転移と深達度が重要であり、stage分類に反映されている。

## (2) stage 別治療法

胃がんの治療法には内視鏡的粘膜切除 (endoscopic mucosal resection: EMR)、腹腔鏡的手術、縮小手術、定型手術、拡大手術、薬物療法、放射線治療などがある。2001年3月に日本胃癌学会が公表した「胃癌治療ガイドライン」には、日常診療におけるstage分類別の治療法の適応が記載されている(表3)。胃切除術の種類を表4に示し、術後補助薬物療法の必要性については後述する。

## ① stage I A (T1N0) の治療

選択すべき治療法として内視鏡的粘膜切除(EMR)と縮小手術(A, B)がある。EMRの適応症例はリンパ節転移がない症例であり、その条件として肉眼的粘膜がんと診断される病変で、組織型が分化型。陥凹型ではUL(-)に限る。EMR適応以外の粘膜がん、粘膜下層がんはわずかながらリンパ節転移の可能性があり、表3の適応に従って縮小手術を行う。

## ② stage I B (T1N1, T2N0) の治療

術中所見でT1N1の場合は、2cmを境にして縮小手術Bか定型手術を行う。T2N0は大きさに関係なく定型手術を行う。

## ③ stage II (T1N2, T2N1, T3N0) の治療

stage IIはすべて定型手術の適応となる。定型手術は表4のように2/3以上の胃切除とD2郭清を行う。

## ④ stage III A (T2N2, T3N1, T4N0) の治療

stage III Aに対する治療は、がんの深達度やリンパ節転移の状況により定型手術または拡大手術が選択される。拡大手術としては表4に示したように定型手術+他臓器合併切除またはD3リンパ節郭清が行われる。ただしわが国で行われた臨床試験結果からは、予防的なD3リンパ節郭清による延命効果は認められていない。

## ⑤ stage III B (T3N2, T4N1) の治療

stage III Bの治療も定型手術または拡大手術が選択されるが、stage III Aの項でも述べたように、T4症例以外に対する拡大手術の効果は証明されていない。

## ⑥ stage IV (N3, H1, P1, CV1, M1) の治療

stage IVの場合、多くの場合が根治は望めない。ただし、N3が唯一のstage IV規定因子である場合には、拡大手術(D3リンパ節郭清)によって根治が期待できる場合もある。高度の他臓器浸潤、肝転移、腹膜播種、遠隔転移のある場合は、薬物療法が第1選択となる。

表3 stage I AにおけるEMR、縮小手術の適応

深達度	組織型	大きさ	適応
粘膜	分化型	2 cm以下	→ EMR
粘膜	上記以外の条件		→ 縮小手術A
粘膜下	分化型	1.5 cm以下	→ 縮小手術A
粘膜下	上記以外の条件		→ 縮小手術B

表4 胃切除術の種類

胃切除術の種類	切除範囲	リンパ節郭清	オプション
縮小手術A	2/3未満	D1+No.7*	迷走神経温存
縮小手術B	2/3未満	D1+No.7, 8a, 9	温存手術・
定型手術	2/3以上	D2	
拡大手術	2/3以上、他臓器合併切除	D2	D3

\*下部胃がんでは8aも郭清する。

## (3) 予後

stage I A および stage I B では5年生存率が約90%以上あり、stage IIの5年生存率は約70%~75%程度である。stage III A では5年生存率は約50%程度、stage III B では約30%~35%程度である。stage IVの5年生存率は約5%程度であり、胃がんの予後はstage分類に反映されている。

## (4) 術前・術後補助薬物療法

わが国においてはACTS-GC (Adjuvant Chemotherapy Trial of TS-1 for Gastric Cancer)の結果が重要である。この試験はD2以上の郭清がされたstage II (T1を除く)、III A または III B 患者に対するS-1による補助薬物療法群と、手術単独群の無作為化比較試験である。S-1群において、S-1投与は術後6週間以内に開始し、1年間継続投与した。治療レジメンはS-1 80 mg/m<sup>2</sup>/日を4週間経口投与し、そのうち2週間休業する計6週間のコースをくり返し行った。2001年10月~2004年12月までに529例がS-1群に、530例が手術単独群に割りつけた。3年全生存率はS-1群で80.1%、手術単独群で70.1%であった。S-1群の手術単独群に対する死亡のハザード比は0.68(95% CI 0.52~0.87, P=0.003)であった。この試験は、術後補助薬物療法の有用性を、手術単独群と比較して証明した世界で初めての大規模比較試験である。ACTS-GCの結果により、わが国においてstage II, IIIの胃がんに対してS-1による1年間の術後補助薬物療法が標準治療となった。

## (5) 切除不能進行・再発胃がんに対する薬物療法

## ① 薬物療法は、実際生存に寄与するのか

1990年代に相次いで、手術不能・再発進行胃がんを対象としたBSC (best supportive care) 群と薬物療法群との無作為化比較試験が行われ、BSCでの生存期間中央値 (median survival time: MST) がわずか3~5カ月であったのに対して、FAMTX (5-FU + アドリアマイシン + メトトレキサート)、ELF (エトポシド + 5-FU + ホリナート) などの薬物療法群のMSTは10~12カ月と有意に良好であることが報告された。その結果、performance status (PS) が良好で主要臓器機能が保たれている患者に対しては、薬物療法が治療の第1選択として推奨される。

## ② わが国における標準的薬物療法

JCOG (Japan Clinical Oncology Group) では引きつづき、より毒性の軽い5-FU単剤がreference armとしてもっとも適していると判断し、5-FU vs イリノテカン + シスプラチン (toxic new regimen) ならびに5-FU vs S-1 (less toxic new regimen) を比較するJCOG 9912を行った。2007年ASCOでその成績が報告され、残念ながらイリノテカン + シスプラチンは5-FUに対する優越性は示すことができなかったが、S-1の5-FUに対する非劣性が示された。また、わが国ではほぼ同時期に企業主導で、S-1 vs S-1 + シスプラチン (SPIRITS試験) およびS-1 vs S-1 + イリノテカン (GC0301/TOP002試験) が並行して行われた。S-1 + イリノテカンは、S-1に対して優越性を示すことができなかったが、S-1 + シスプラチンは、S-1に対する優越性が示すことができた。これら試験結果から、現状S-1 + シスプラチンがわが国における標準的治療として推奨できる (表5)。

表5 胃がんにおける無作為化比較試験 (単剤 vs 併用療法)

	治療法	症例数	奏効率	MST	p値
JCOG 9205 (2003)	5FU	106	10%	7.1カ月	NS
	UFTM	70	9%	6カ月	
	FP	104	34%	7.2カ月	
JCOG 9912	5-FU	234	9%	10.8カ月	
	CPT+CCDP	236	38%	12.3カ月	NS
	S-1	234	28%	11.4カ月	p < 0.001 (非劣性)
SPIRITS	S-1	150	31%	11.0カ月	
	S-1+CCDP	148	54%	13.0カ月	p = 0.0366

## この項のキーポイント

- 年齢調整死亡率は1960年代から男女とも大幅な減少傾向にあるが、2004年全がん死亡の中で、男性では肺がんに次いで2位、女性では1位を占めている。
- 未分化型がんの特徴は進展様式がびまん性で、早期がんでは陥凹型 (IIc)、進行がんでは多くは3型、4型を示す。転移様式としてはリンパ行性ならびに播種性転移が多い。
- 分化型がんの多くは隆起型で、早期がんではI型、IIa型、進行がんでは1型、2型が多い。転移様式としては、血行性転移のことが多く、高年齢で男性に多い。
- 予後因子としてはリンパ節転移と深達度が重要であり、stage分類に反映されている。
- 日本胃癌学会が公表した「胃癌治療ガイドライン」には、日常診療におけるstage分類別の治療法の適応が記載されている。
- ACTS-GCの結果より、わが国においてstage II、IIIの胃がんに対してS-1による1年間の術後補助薬物療法が標準治療となった。
- 切除不能進行・再発胃がん患者に対して、PSが良好で主要臓器機能が保たれている場合は、薬物療法が治療の第1選択として推奨される。
- 最近報告された試験結果から、わが国においてS-1 + シスプラチンを標準的治療として推奨できる。

(瀧内比呂也)

## 2 下痢

### POINT

- ※消化管毒性である下痢は、患者のQuality of Life (QOL)を大きく損なうため、治療困難あるいは治療継続拒否の原因となる。迅速かつ十分なマネジメントが重要である。
- ※消化管毒性である下痢に対する迅速かつ十分なマネジメントのためには、積極的な評価を行うことが重要である。医療者側は下痢の発生率を過小評価していることが多い。
- ※十分な評価とマネジメントを行うためには、医師のみではなく看護師、薬剤師、栄養士、歯科医師などの協力が不可欠である。

## 化学療法実施における下痢管理の意義

- 下痢は抗がん薬使用で問題となる消化管毒性の代表である。
- 大腸がん化学療法を受ける半数を超える患者が、治療の変更や軽減、遅延、あるいは中止が必要になるグレード3以上の下痢を経験していた。
- 下痢は患者のQOLを大きく損なうため、治療困難あるいは治療継続拒否の原因となる。
- 下痢がもたらす臨床結果は重大であり、生命を脅かす。
- 下痢が重症化すると、高度の脱水から腎不全、電解質異常、循環不全など、致死的な状況に至ることがある。
- とくに、好中球減少時期の下痢発症は敗血症を誘発する恐れがある。重篤化する前の適切な対処が必要である。
- 消化管毒性を管理することにより、安全性が確保されると同時に患者のQOLが維持され、計画通りの化学療法の実施、継続が可能になる。

## 抗がん薬による下痢の発生機序

- ④ 下痢を起しやすい抗がん薬を表 1-16 に示す。
- ④ 抗がん薬に起因する下痢は、その機序によって、コリン作動性下痢と腸粘膜傷害性下痢に大別される。
- ④ コリン作動性に生じる下痢は、抗がん薬投与により消化管の副交感神経が刺激され、蠕動運動が亢進して生じる。抗がん薬投与中あるいは投与直後から発症する可能性があり、ほとんどが投与当日に起こる(早発性下痢)。
- ④ 早発性下痢は持続時間が比較的短時間で、一般的に抗コリン薬が奏効する。
- ④ 腸粘膜傷害による下痢は、抗がん薬やその代謝物により消化管粘膜が直接傷害されて生じる。抗がん薬投与開始後数日～2週くらいで起こり、多くは遷延化する(遅発性下痢)。骨髄抑制の時期と重なるため注意が必要である。
- ④ 臨床的に問題になるのは腸管粘膜傷害による遷延性下痢である。

表 1-16 下痢を起こしやすい抗がん薬(単剤)

・5-フルオロウラシル(5-FU)、カベシタピン、TS-1
・メトトレキサート
・シタラピン
・ドキシルピジン
・エトポシド
・イリリノテカン(CPT-11)
・シスプラチン、オキサリプラチン

## 抗がん薬以外の下痢の原因

- ④ 化学療法中でも抗がん薬以外の原因で下痢は起こる。したがって、下痢の原因を把握することは重要である。
- ④ 抗がん薬以外の薬剤、がん自体、外科手術または外科的処置、放射線療法、骨髄移植、合併症、感染症、宿便、食事、低栄養状態あるいは不安などの精神的要因に関連したものなどがある。
- ④ 抗がん薬以外で下痢を誘発する薬剤(制酸・緩下剤、メクロプラミド(ブリンペラン®)、抗菌薬など)処方の有無をチェック。下痢発症時はそれらの中止、減量を検討する。
- ④ 下痢を起こす主ながんにはカルチノイド症候群、結腸がん、リンパ腫、甲状腺髄様がん、膵内分泌腫瘍(WDHA 症候群)、褐色細胞腫などがある。
- ④ 下痢を起こす主な外科手術、外科的処置としては腹腔神経叢ブロック、胆嚢摘出



術、食道胃切除術、胃切除術、脾頭十二指腸切除術、脾全摘術、腸管大量切除術(短腸症候群)、迷走神経切断術などがある。

- ㊦ 下痢を起こす主な合併症としては糖尿病、甲状腺機能亢進症、炎症性腸疾患、腸管閉塞症などがある。
- ㊦ 腹部、骨盤、腰椎、あるいは傍大動脈への放射線照射は、放射線性腸炎を発症し得る。急性放射線性腸炎は、治療後8週間から12週間程度続く。慢性放射線腸炎は、治療終了後数ヵ月から数年続き、時には外科的介入が必要になることもある。
- ㊦ 感染症の病因はウイルス性、細菌性、原虫、寄生虫、真菌性である。また、抗生物質の投与が*Clostridium difficile*の増殖を加速し、放出された毒素が腸管粘膜傷害性を発揮し偽膜性大腸炎を発症する。

## 下痢を起こしやすい抗がん薬レジメン

- ㊦ 実臨床現場では、効果増強を目的に抗がん薬は単剤よりも併用療法として組み合わせて使用されることが多い。
- ㊦ あらゆる抗がん薬で下痢は起こり得るが、単剤治療に比較して併用療法はより高率、重度に発症する傾向がある。
- ㊦ メトトレキサート(MTX)/5-FU交替療法、ロイコボリン(LV)/5-FU療法などは、投与回数依存的に下痢が出現してくることが多く、投与回数ごとに注意していく必要がある。
- ㊦ 下痢の発生率および重症度は、報告により大きく異なる。5-FUやイリノテカン(CPT-11)を含むレジメンは発生率が高い。
- ㊦ CPT-11の毒性として下痢は重要である。CPT-11の活性代謝産物であるSN-38による腸管粘膜傷害が強く現れ、グレード3以上の下痢が20%に出現する。
- ㊦ CPT-11の副作用としての下痢は早発性下痢と遅発性下痢に分けられる。
- ㊦ 早発性下痢はCPT-11が有するコリン作動性によるものと考えられている。
- ㊦ 遅発性下痢は軟便・水様便に加えて程度の差はあるが腹痛、嘔吐、などの腸炎症状をとまなう。
- ㊦ 抗がん薬の投与を継続することにより重症化し、骨髄抑制や麻痺性イレウスをとまなう重篤化することもあり十分な対策が必要である。
- ㊦ とくにIFL療法(Saltz regimen, CPT-11/5-FU/LV)で高率に出現し、下痢をとまなう早期死亡も2%と報告されている。
- ㊦ 上皮成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害薬であるゲフィチニブやエルロチニブにおいても下痢が高頻度に認められている。分子標的薬でも注目される有害事象である。

## 抗がん薬による下痢の評価

- 迅速かつ十分なマネジメントのためには、早急かつ徹底した評価が重要である。
- 米国国立がん研究所(NCI)における一般毒性規準(common toxicity criteria)では、1日の排便の回数、非経口的支持の必要性、夜間の排便、失禁、循環虚脱により下痢の評価をする(表1-17)。
- 下痢が臨床的に問題となる抗がん薬を使用する治療期間中は、週1回以上実施する厳密なモニタリングが必要である。

表1-17 CTCAE v3.0による下痢の評価基準

グレード	ベースラインと比べて	
グレード1		<4回/日の排便回数増加 人工肛門からの排泄量が軽度増加
グレード2		4~6回/日の排便回数増加<24時間の静脈内輸液を要する 人工肛門からの排泄量が中等度増加、日常生活に支障がない
グレード3		≥7/日の排便回数増加、便失禁≥24時間の静脈内輸液を要する 入院を要する 人工肛門からの排泄量が高度増加、日常生活に支障あり
グレード4		生命を脅かす(例:循環動態の虚脱)
グレード5		死亡

注：下痢には、小腸または結腸に原因がある下痢と人工肛門にもなう下痢の両者が含まれる  
CTCAE v3.0：Common Terminology Criteria for Adverse Events for v3.0；有言事象共通用語基準

## 観察時のポイント

- 身体診察が重要である。とくに血行動態と脱水の有無をチェックする。そのためバイタルサインおよび、皮膚緊張と口腔粘膜の評価を合わせて行う。
- 腹部診察では、聴診、打診、触診を丁寧に行い、腸蠕動の減弱または亢進、腸閉塞、腫瘍の有無、腹膜炎兆候の有無などの情報を得る。
- 体重減少および尿量の減少は、下痢の重症度を判断する上で補足的データとなる。
- NCI-CTC評価は安全性評価であり、患者自身の苦痛度の評価(QOL評価)ではない。
- 化学療法実践のためには、安全性評価とQOL評価の両方を行うことが必要である。
- 評価の際は患者に積極的に介入して評価することが重要である。医療者側は発生率を過小評価していることが多い。
- 十分な評価を行うためには医師のみではなく、看護師、薬剤師、栄養士、歯科医師などの協力が不可欠である。

## 抗がん薬による下痢の治療方針

- 抗がん薬による下痢治療の基本は対症療法である。対症療法を基本とし、栄養、電解質バランスに注意する。重症度に合わせて抗がん薬の減量や中止を考慮する。
- 現在の治療の多くは過去の経験に頼ったものである。根本的原因の治療、下痢を誘発する因子の除去を同時に行う。
- 下痢症状の消失、患者の下痢に関連する苦痛の解消を目標とする。不可能な場合は、忍容できる最善の状況を目指す。

## 抗がん薬による下痢の薬理学的対策(表1-18)

- 薬物療法の目的は、腸蠕動の抑制、腸内分泌の減少、および吸収の促進である。
- 腸蠕動抑制としてはオピオイド、副交感神経遮断薬(抗コリン薬)が使用される。
- オピオイドは消化管内の受容体に結合し、通過時間の短縮により下痢を軽減する。
- ロペラミド(ロペミン<sup>®</sup>)はもっとも一般的に使用されるオピオイド製剤であるが、コデインおよびその他のオピオイド製剤も有効である。
- わが国でのロペラミドの一般的な投与量は1mg分1あるいは2mg分2である。症状により適宜増減する。海外では、最大量はおおよそ12mg/日まで推奨されている。
- ただし、重度の下痢の患者には投与量にかかわらず有効でないという報告がある。
- 疼痛が強いときは抗コリン薬のブチルスコポラミン(ブスコパン<sup>®</sup>)を用いる。
- 5-FUやシスプラチンのように消化管内容の吸収が遅発性下痢と無関係である薬剤では、コリン作動性下痢を止めても何ら問題ではない。
- CPT-11投与時にみられるコリン作動性下痢を強力に止めると腸管内容の吸収を助長し、遅発性下痢が高度になる可能性がある。
- その他、収斂薬、吸着薬、殺菌薬、乳酸菌製剤・生菌製剤を組み合わせる。

表1-18 抗がん薬による下痢の薬物治療例

収斂薬	ビスマス製剤(次硝酸ビスマス 2g 分2～3) タンニン製剤(タンナルビン 3～4g 分3～4)
吸着薬	天然ケイ酸アルミニウム(アドソルビン <sup>®</sup> 3～10g 分3～4) ジメチルポリシロキサン(ガスコン <sup>®</sup> 錠 120～240mg 分3)
殺菌・止瀉薬	塩化ペルバリン(フェロペリン <sup>®</sup> 6錠 分3)
乳酸菌製剤・ 生菌製剤	ビオラクチス <sup>®</sup> 散 3.0g 分3 ピオスリー <sup>®</sup> 散・錠 3.0g 分3 ピオフィルミン <sup>®</sup> 散・錠 3.0g 分3 ラックビー <sup>®</sup> 微粒 3.0g 分3 ミヤBM <sup>®</sup> 細粒・錠 3～6錠
オピオイド	リン酸コデイン 60mg 分3 ロペラミド(ロペミン <sup>®</sup> ) 1日1～2mg 分1～2)
抗コリン薬	ブチルスコポラミン(ブスコパン <sup>®</sup> ) 1日30～100mg 分3～5)

- 乳酸菌製剤・生菌製剤は、変化した腸内細菌叢を正常化するため経験的に簡便かつ有用である。
- ソマトスタチンアナログ製剤であるオクトレオチドは、さまざまな疾患や治療によって引き起こされる重度の下痢の管理において有望な薬物である。
- ASCO (米国臨床腫瘍学会)ガイドラインでは、重症あるいは重症化が予測される時にはオクトレオチド(サンドスタチン®) 100 ~ 150 $\mu$ g/hr 持続投与が推奨されている。ただし、わが国では保険適応外である。
- 下痢に起因する脱水症状の防止として、適切な補液によって水・電解質バランスを保持する。とくに重度の下痢の場合は、もっとも重要な治療である。
- 下痢で失われた水と電解質の補給には、細胞外液補充液が適している。
- 高度の悪心・嘔吐、口内炎などの摂食障害を有する重度の下痢では完全静脈栄養法(TPN)を施行する。
- 下痢と同時に好中球の低下が認められる場合には、G-CSF製剤や適切な抗菌薬を併用する。

## 下痢に有効な支持療法

- 安静を心がける。ストレスの関与および下痢による体力消耗、苦痛があるため、体を動かす運動や仕事は避けて温かい部屋でリラックスするよう指導する。
- 腹部保温をする。冷房を避ける。下着を1枚増やす、腹巻をする。女性ならスカート、ショールを持ち歩くよう指導する。
- 水分補給をする。室温程度の水をこまめに少量ずつ摂る。イオン飲料を2倍程度にうすめて摂る(吸収を高める)。牛乳・柑橘系ジュースは避けるよう指導する。
- 食事の変更(症状が強いときは絶食)を指導する。

## 下痢に対する食事の工夫

- 食事は温かくて易消化、低残渣食を数回に分けて少量ずつ摂る。
- 下痢を起こす主な食品であるアルコール、牛乳および乳製品(とくに乳糖不耐性の患者)、カフェイン含有食品、高繊維食物、高脂肪食品を避ける。
- ガスを産生させる食品および飲料(炭酸飲料など)を避ける。
- 低脂肪高蛋白の食事を摂る。
- ミネラル(カリウムなど)含有の高いものを摂る。

(佐藤 温)

参考文献

- 1) National Cancer Institute: PDQ® Cancer Information Summaries: Supportive Care. Gastrointestinal Complications (PDQ®). <http://www.cancer.gov/>
- 2) Benson AB et al: Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol*, 22 (14): 2918-2926, 2004
- 3) Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm)
- 4) 有害事象共通用語基準v3.0 日本語版JCOG/JSCO版2007年3月8日. <http://www.jcog.jp/doctor/tool/ctcae.html>
- 5) Cascinu S et al: High-dose loperamide in the treatment of 5-fluorouracil-induced diarrhea in colorectal cancer patients. *Support Care Cancer* 8 (1): 65-67, 2000
- 6) がん向きあって. <http://survivorship.jp/>

# 7 胃がん

## a 進行胃がんの標準治療と臨床研究

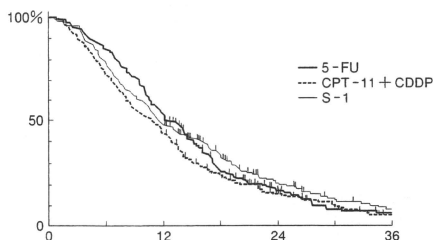
近年わが国における切除不能・再発胃がんの化学療法は、経口マッ化ピリミジン製剤の S-1 をはじめとした新規抗がん剤の導入により飛躍的な進歩を遂げた。2007～2009 年にかけて切除不能・再発胃がんに対する S-1 単剤および併用レジメンを検証する無作為化比較試験の結果が相次いで報告され、わが国における標準的治療が確立した。

(ASCO)においてこの試験結果が報告された<sup>1)</sup>。この試験において、5-fluorouracil(5-FU)に対する S-1 の非劣性ならびに 5-FU に対する塩酸イリノテカン(CPT-11)/cisplatin(CDDP)併用療法の優越性が検証された。この試験における生存期間中央値(Median Survival Time: MST)は、5-FU が 10.8 か月、CPT-11/CDDP 併用療法が 12.3 か月、S-1 が 11.4 か月であり、1 年生存率は、それぞれ 44.0%、52.5%、47.9% だった。治療成功期間(Time to Treatment Failure: TTF)は 5-FU 群が 2.3 か月、CPT-11/CDDP 群が 3.7 か月であるのに対し、S-1 群が 4.0 か月と最長だった。生存曲線をみてみると、5-FU に対して S-1 は明らかに良好な生存曲線を示している(図 1)。しかも 1 年以上の生存の部分

### 1. わが国における標準治療を確立した臨床試験

#### 1) JCOG 9912 試験 (5-FU vs. S-1 vs. CPT-11/CDDP 併用)

2007 年の American Society of Clinical Oncology



	n	MST	1-yr	HR	95% C.I.	p-value	Significance level †‡
5-FU	234	10.8M	44.0%	-	-	-	0.05
CPT-11+CDDP	236	12.3M	52.5%	0.85	0.70-1.04	0.055 †	0.025
S-1	234	11.4M	47.9%	0.83	0.68-1.01	0.034 †	0.025

† one-side log-rank test (superiority), ‡ multiplicity adjusted Holm's method

図 1 JCOG 9912 試験の生存に関するデータ

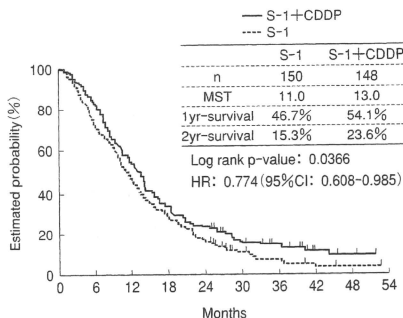


図2 SPIRITS試験の生存に関するデータ

においては、CPT-11/CDDP併用療法を凌駕する生存曲線であった。一方CPT-11/CDDP併用療法は、1年までの生存曲線は一番良好であるが、途中から5-FUとほぼ重なる生存曲線となっている。主要評価項目の全生存期間(OS)においては、統計学的にCPT-11/CDDP併用の5-FUに対する優越性は示されなかったが( $p=0.055$ )、S-1の5-FUに対する非劣性は明らかに証明された( $p<0.001$ )。本試験結果により、S-1は優れた経口抗がん剤であることが証明され、5-FU単独に代わって胃がん化学療法の標準的治療薬の1つとなった。

## 2) SPIRITS試験(S-1 vs. S-1/CDDP併用)

SPIRITS試験もJCOG9912試験と同じく、2007年ASCOにおいて試験結果が報告された。幸い先に報告されたJCOG9912試験により、S-1単剤が標準的治療薬の1つとなったことから、結果的にこの試験では標準的治療薬であるS-1単剤に対するCDDPの上乗せ効果が検証されたことになった。この試験におけるMSTは、S-1単剤が11.0カ月、S-1/CDDP併用が13.0カ月、1年生存率はそれぞれ46.7%、54.1%で、S-1/CDDP併用療法で良好な治療成績だった<sup>2)</sup>。またTTFも、S-1単剤が3.9カ月、S-1/CDDP併用が4.8カ月とS-1/CDDP併用で良好な結果であった。生存曲線を見ると、明らかにS-1/CDDP併用がS-1単剤を凌駕していることが示されている(図2)。主要評価項目であるOSで

は、統計学的にもS-1に対するCDDPの上乗せ効果が示されている( $p=0.0366$ )。S-1/CDDP併用では、好中球減少や消化管毒性の頻度が若干高くなるが、良好な認容性が示された。SPIRITS試験とJCOG9912試験の結果と考え併せると、現状S-1/CDDP併用がわが国における標準的治療であるといえる<sup>2)</sup>。ただしこの併用レジメンは、CDDP(60 mg/m<sup>2</sup>)の投与時に3~4日の入院を必要とする点で少し利便性が悪く、oxaliplatinへのreplacementが期待されている。

## 3) GC0301/TOP002試験(S-1 vs. S-1/CPT-11併用)

標準的治療薬の1つであるS-1単剤とCPT-11の併用については、いくつかの多施設臨床第I/II相試験が実施された。そのいずれの報告も約50%を超える奏効率と1年を超えるMSTおよび良好な認容性が示されていた。GC0301/TOP002試験は、それら試験結果をふまえて実施された無作為化比較試験である。まず本試験の中間報告が、2007年のASCOで報告された。奏効率はS-1単剤およびS-1+CPT-11併用でそれぞれ26.9%、41.5%で、統計学的に有意な差を認めた( $p=0.035$ )。また毒性においても、S-1単剤に比べてS-1+CPT-11併用でGrade3以上の毒性が若干高頻度に認められたが全体的に認容性が高いことが併せて報告された。そして2008 Gastrointestinal Cancer Symposium (2008

ASCO-GI)で、本試験の主要評価項目であるOSの結果が報告された<sup>3)</sup>。残念ながらS-1+CPT-11併用は、統計学的にS-1単剤を上回ることができなかった( $p=0.2327$ )。前述のSPIRITS試験で、S-1+CDDP併用がOSにおいてS-1単剤を有意に上回ったことより、S-1+CPT-11はもはやS-1のbest partnerの候補者とはいえなくなってしまった。現状S-1+CPT-11併用は切除不能進行・再発胃がんに対するファーストライン治療としては推奨できない。現状CPT-11は、セカンドライン以降に使用すべき薬剤として位置づけられている。

#### 4) JCOG0106 試験 (5-FU vs. MTX/5-FU sequential 療法)

腹膜転移を主体とする患者において、毒性や経口摂取不能といった観点から、前述した胃がんの標準的治療(S-1/CDDP併用療法)を行うことは困難な場合も少なくない。また明らかな腹膜転移を有する症例、たとえば中等度腹水を有する症例などは、前述した第Ⅲ相試験の対象から除外されるケースも多く、腹膜転移を主体とする患者に対する検討はいままでも不十分であった。JCOG0106試験では、JCOG9912試験と同じく5-FUをコントロールにおいて、JCOG9603試験で高度腹水症例に有効例が認められたMTX/5-FU sequential療法を試験アームとして優越性が検証された。2009年ASCOで主要評価項目であるOSの結果が報告された<sup>4)</sup>。この試験におけるMSTは、5-FUが9.4カ月、MTX/5-FU sequential療法が10.6カ月で、残念ながらMTX/5-FU sequential療法は、統計学的に5-FUを上回ることができなかった( $p=0.31$ )。この試験結果から腹膜転移を主体とする患者に対する標準的治療の確立はなされず、JCOG0407試験で探索的な検討が行われているweekly paclitaxelやJCOGグループで検討されているFLTAX(5-FU+LV+paclitaxel)などが新たな標準的治療の候補として期待されている。

## 2. 欧米における標準的治療

欧米では、わが国のように単剤をコントロールにおいた比較試験にあまり積極的ではなく、多剤併用療法同士の比較試験が数多く行われてきた。European Organization for Research and Treatment of Cancer(EORTC)は、FAM(5-FU+adriamycin+mitomycin C)をreference armにしたFAM vs FAMTX(5-FU+adriamycin+MTX)の無作為化比較試験を行い、FAMTXが奏効率および生存期間で優れていたため、一時期欧米の標準的治療と目された<sup>5)</sup>。しかしその後EORTCが行ったFAMTX vs ELF(etoposide+5-FU+LV)vs FP(5-FU+CDDP)の3群比較で、奏効率およびOSにおいて3群間に有意な差を認めなかったため推奨できる標準的治療がないと結論づけられた<sup>6)</sup>。その一方で、UKを中心に行われたMRC試験において、ECF(epirubicin+CDDP+5-FU)がFAMTXに比べて、有意にOSを改善した<sup>7)</sup>。またV325試験においてDCF(doce-taxel+CDDP+5-FU)は、FPと比べて、RRおよびOSで良好な成績が報告された<sup>8)</sup>。しかしながらECFは試験の質、DCFは毒性に問題があることが指摘されており、これらレジメンは必ずしも世界的にみれば、全世界共通の標準的治療法として認められていないのが現状である。

## 3. 胃がん化学療法における新たな展開—分子標的治療

2009ASCOでToGA試験の結果が報告された<sup>9)</sup>。この試験は、HER2陽性の進行胃がん患者に対する1st-line治療にtrastuzumabを追加することのベネフィットを検証した試験である。スクリーニングされた3807例のうち、3667例の標本が評価可能であり、810例(22.1%)がHER2陽性であった。そのうち適格基準を満たした584例を5-FUまたはcapecitabine+CDDP(FC群: 290例)、5-FUまたはcapecitabine+CDDP+trastuzumab(FC+T群: 294例)に無作為割り付けした。MSTはFC群(11.1カ月)に比べ、FC+T群(13.8カ月)で有意に長かった



表 1 わが国が参加した国際共同治験一覧(胃がん)

国際共同治験名	検証される分子標的治療薬	1st or 2nd line	相	予定患者数	現状
ToGA	trastuzumab	1st	Ⅲ	584	positive
AVAGAST	bevacizumab	1st	Ⅲ	760	On-going(集積終了)
EXPAND	cetuximab	1st	Ⅲ	870	On-going
LOGIC	lapatinib	2nd	Ⅲ	260	On-going

( $p=0.0046$ )。以上の結果から、HER2 陽性胃がんに対する trastuzumab の有用性が示されたことにより、胃がんも個別化の治療戦略が組み込まれる時代に突入していくと思われる。

現在その他にも bevacizumab (AVAGAST trial), cetuximab (EXPAND trial), lapatinib (LOGIC trial) などが国際共同治験として検証されている(表 1)。これら試験のなかで、AVAGAST trial は症例集積も終了し、解析結果を待っている状況である。これらの分子標的治療薬の有用性が確認されれば、さらなる胃がん治療の発展に大きく寄与することは間違いない。またこれら試験における登録患者の半数近くは、わが国および韓国からの症例である。今後分子標的治療薬の開発において、胃がん患者数の多い東アジア諸国の役割は、ますます重要性を増していくものと思われる。

文献

- 1) Boku N, Yamamoto S, Shirao K, et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil (5-FU) alone versus combination of irinotecan and cisplatin (CP) versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912). Proc Am Soci Clin Oncol. 2007; 25: #4513.
- 2) Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al. Randomized phase III study of S-1 alone versus S-1 + cisplatin in the treatment for advanced gastric cancer (The SPIRITS trial) SPIRITS: S-1 plus cisplatin vs S-1 in RCT in the treatment for stomach cancer. Lancet Oncol. 2008; 9: 215-21.
- 3) Imamura H, Iishi H, Tsuburaya A, et al. Randomized phase III study of irinotecan plus S-1 (IRIS) versus S-1 alone as first-line treatment for advanced gastric cancer (GC0301/TOP-002). 2008 Gastrointestinal Cancers Symposium.

- 4) Shirao K, Boku N, Yamada Y, et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil continuous infusion (5-FUci) versus methotrexate and 5-FU sequential (MF) in gastric cancer with peritoneal metastasis: JCOG0106. Proc Am Soci Clin Oncol. 2009; 27: #4545.
- 5) Wils JA, Klein HO, Wagener DJT, et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin—a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. J Clin Oncol. 1991; 9: 827-31.
- 6) Vanhoeffe U, Rougier P, Wilke H, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose Methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. J Clin Oncol. 2000; 18: 2648-57.
- 7) Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. J Clin Oncol. 1997; 15: 261-7.
- 8) Cutsem EV, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel with cisplatin and 5-fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 study group. J Clin Oncol. 2006; 24: 4991-7.
- 9) Cutsem EV, Kang Y, Chung H, et al. Efficacy results from the ToGA trial: a phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positive advanced gastric cancer (GC). Proc Am Soci Clin Oncol. 2009; 27: #4509.

〈瀧内比呂也〉

# 26

## 胃がん

### A. 疫学

#### a) 記述統計

粗死亡率、粗罹患率ともに男性は女性の約2倍であり、40歳未満では男女差は小さいが、40歳からは加齢とともに急激に増加し、男女差が大きくなる。日本の胃がん死亡率は1960年代から男女とも大幅な減少傾向にあるが(124頁図1)、2007年全がん死亡数の中では、男性で第2位、女性で第3位を占める(付録表1 896頁参照)。年齢調整罹患率も減少傾向にあるが、死亡率に比べて減少が緩やかである。

胃がんの罹患率は東アジアで高く、米国白人で低い。東アジアの中で日本は高率地域である。米国の日系、韓国系、中国系移民より本国に在住者のほうが高い傾向にある。国内では東北地方の日本海側で高く、南九州、沖縄で低い。

#### b) 病因・危険因子

1994年に国際がん研究機関(IARC)が*Helicobacter pylori* (*H. pylori*)菌感染が、胃がんの原因(class I)と判定して以後も数多くの研究が報告され、複数の疫学研究のメタアナリシスでも胃がんとこの正の関連が示されている。この関連は非噴門部がんでより強い一方、組織型によっては差異がみられないことは多くの研究で一致している。しかしながら、感染者の中で胃がんを罹患する人は一部にすぎないことから、宿主要因、細菌自体の要因、他の生活要因の関与などが、そのリスクを修飾していると思われる。

喫煙が胃がんのリスクを高めることは多くのコホート研究でも一致して示されており、危険因子

として確実とされている。一方、飲酒については噴門部がンを除いて関連があるとする根拠に乏しい。食塩および高塩分食品については胃がんのリスクを高めるとする疫学研究、またそれを支持する動物実験研究も多い。予防因子として野菜・アリウム属の野菜(ネギ、ニラ、ニンニクなど)、果物の摂取が可能性が高いとされているが、その根拠となっているのは主に症例・対照研究である。

### B. 病理分類ならびに肉眼分類

わが国での胃がん肉眼的分類や組織学的分類は日本胃がん学会で作成された「胃癌取扱い規約」を用いることが多い。国際的にはWHO分類が用いられることが多いが基本的には同じといつてよい。主な相違点は、胃がんは進行するにつれ多様な組織型の混在となることが知られているが、わが国では胃がん全体に占める割合の優勢なものをもって基本形となすとしている。これは、欧米での基準で最も分化度の低いものを採択するのと異なっている。また、多様な組織型の胃がんを臨床病理的に解析、体系づけるために大きく2つのカテゴリーに分けることがなされているが、国際的にはLaurenの分類をもとに、intestinal typeとdiffuse typeに分類しており、わが国ではNakamuraの分類をもとに分化型と未分化型に分類している。表1に「胃癌取扱い規約」の組織型分類を呈示する。

肉眼分類については図1に呈示する。進行胃がんにおいては「胃癌取扱い規約」もBorrmann分類に準じて分類されている。

作成中の第14版では、「胃癌取扱い規約」は、

表1 「胃癌取扱い規約」の組織型分類

3. 組織型分類
1) 一般型 common type (略号)
乳頭腺癌 papillary adenocarcinoma (pap)
管状腺癌 tubular adenocarcinoma (tub)
高分化型 well differentiated type (tub 1)
中分化型 moderately differentiated type (tub 2)
低分化腺癌 poorly differentiated adenocarcinoma (por)
充実型 solid type (por 1)
非充実型 non-solid type (por 2)
印環細胞癌 signet-ring cell carcinoma (sig)
粘液癌 mucinous adenocarcinoma (muc)
2) 特殊型 special type
腺扁平上皮癌 adenosquamous carcinoma
扁平上皮癌 squamous cell carcinoma
カルチノイド腫瘍 carcinoid tumor
その他の癌 miscellaneous carcinomas

(日本胃癌学会(編):胃癌取扱い規約 第13版, 金原出版, 東京, 1999)

腫瘍の状態と治療の評価を記録するための基本ルールを示すにとどめ、臨床における具体的な指針は「胃癌治療ガイドライン」に記載し、新しいエビデンスに基づいて随時更新する方向に改訂された。

### C. 臨床像 (病態生理, 症状・症候, 浸潤・転移形式)

胃癌の病因はいまだ解明されていない。その中で、従来からリスクを高めるものとして多くの研究から示唆されるものは食塩の過剰摂取である。

*H. pylori* は、1994年 WHO の下部組織の IARC が疫学調査の検討から明らかに発がんに関連がある definite carcinogen に指定したために強い関心を浴びるようになった。その後の疫学的検討や動物モデルの確立により、*H. pylori* の持続感染が胃癌の発症と関連が深いということが示唆されるようになった。今後、*H. pylori* の除菌による胃癌予防の是非が問われることになろう。

また、わが国の胃癌の約 10% で、胃癌組織に EB ウイルスが感染している。しかし、EB ウイルス単独では発がん作用がないという報告もあり、発がん機構にはまだ不明な点が多い。

#### (1) 症状・症候

胃癌に特有な症状はなく、自覚症状は病期や原発巣の部位によって異なる。またその進行に従

い増強し、転移巣に伴う症状が修飾される。

早期胃癌は一般的に無症状のことが多く、集団検診やスクリーニング時に発見されることが多い。潰瘍を伴う陥凹型の胃癌において心窩部痛の頻度が高い。進行胃癌においては、心窩部痛をはじめ様々な腹部の不定愁訴を伴う。また、吐・下血、体重減少、貧血の頻度が高い。

#### (2) 浸潤・転移形式

胃癌が進行すると水平方向の進展とともに、垂直方向の浸潤が起こる。浸潤が進むと胃周囲臓器への浸潤や、漿膜を破って露出したがん巣が腹膜へ散布され腹膜転移を生ずる。一般的に、分化型腺がんは血行性に転移しやすく、未分化型腺がんは浸潤性に進展し腹膜転移をきたしやすいといわれている。血行性転移の転移臓器は肝、肺、骨などであるが、特殊な転移形式として Krukenberg 腫瘍 (卵巣に血行性ないしは播種性に転移したもの) や Schnitzler 転移 (播種性に Douglas 窩に限局性に転移したもの 直腸狭窄を伴うことが多い)、Virchow リンパ節転移 (左鎖骨上転移) がある。

### D. 検査と診断法

わが国では、胃癌死亡率が高かったために胃癌検診が広く行われている。胃間接 X 線検査が主流で、次いで採用されているものがペプシノゲン法である。間接 X 線検査は主として進行胃癌

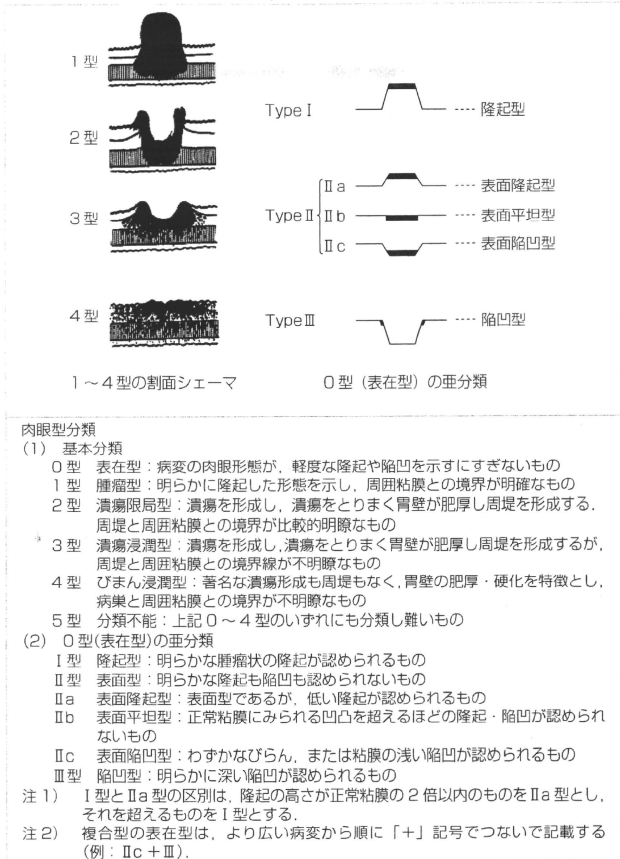


図1 胃がんの肉眼型分類図

(日本胃癌学会(編)：胃癌取扱い規約 第13版，金原出版，東京，1999)

の拾い上げを行うもので、大小弯陰影欠損、胃壁の著しい進展不良、前後壁の明らかな不整形の陥凹、襞集中像や隆起を示す異常所見をもとに異常を拾い上げる。ペプシノゲン法は、胃がんの発生源母地となり得る慢性萎縮性胃炎の進展を反映したペプシノゲンIおよびペプシノゲンI/IIを用いて行うスクリーニング法である。同法は採血のみの一次スクリーニングであり、受診者の負担は少なく費用効果が高いので、住民検診や企業検診など

に利用されている。

診療の場では、上部消化管内視鏡検査および胃X線検査が診断の主流である。内視鏡検査では組織採取ができること、直視による出血のリスクなどが検討できることなどが利点で、X線はがんの広がりを診断するのに強いことが利点であり、粘膜面に病変が露出することが少ないスキルス胃がんの診断や、切除範囲を定めるためには必須の検査である。深達度の診断には超音波内視鏡が有用